



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**IMPORTÂNCIA NA CLÍNICA, DAS INTERAÇÕES  
FARMACOLÓGICAS COM A TERAPÊUTICA  
ANTIRRETROVIRAL, NO INDIVÍDUO IDOSO**

Trabalho submetido por  
**Soraia Filipa dos Santos Correia Garcia**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2018**





# **INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

## **MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

### **IMPORTÂNCIA NA CLÍNICA, DAS INTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS COM A TERAPÊUTICA ANTIRRETROVIRAL, NO INDIVÍDUO IDOSO**

Trabalho submetido por  
**Soraia Filipa dos Santos Correia Garcia**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

**novembro de 2018**



## **Dedicatória**

Aos meus pais, à minha irmã e à minha família,  
que sempre me apoiaram e acreditaram em mim.



## Agradecimentos

*Ao longo dos últimos 6 anos, vivi vários momentos marcantes na minha vida, bons e maus, mas todos eles com importantes lições e contribuindo muito para fazer de mim a pessoa que sou hoje. Mas eu não percorri este caminho sozinha e por isso não poderia fechar este capítulo sem lhes agradecer.*

*Gostaria de agradecer a todos os professores que contribuíram para a minha formação e a todos os elementos desta Muy Noble Academia.*

*A todos os amigos que a Egas me deu, destaco a Inês Ribeiro, Marco Correia, Mónica Correia, Nuno Santos, Rafael Godinho, Rita Pereira, Sara Machado, Susana Ferreira, Telma Amorim e Zainab Aziz. Às minhas colegas de estágio, que em tão pouco tempo ganharam um lugar especial no meu coração, a Beatriz Almeida, a Rita Braga e a Sofia Freitas e a todos aqueles que me inspiraram ao longo do meu percurso académico.*

*Aos amigos que tenho como meus irmãos, que apesar de não serem alunos da faculdade, alguns participaram nas festas e eventos académicos como se fossem, Ana Vaz, Catarina Alves, Catarina Neves, Filipe Garcia, Inês Gonçalves, Paulo Veiga, Rúben Alarcão, Sandro Rodrigues e Sara Moraes.*

*Ao meu Diogo, que está comigo desde o primeiro ano, que me viu crescer, cresceu e sonhou ao meu lado com a realização dos meus objetivos.*

*Deixo para o fim a minha família, inclusive aqueles que já não podem assistir a esta vitória, mas que me acompanham sempre, pois são aqueles para os quais não tenho páginas suficientes, nem palavras para agradecer. Tenho de destacar os meus pais, José e Dora Garcia, a minha irmã Catarina e a minha pequena Noa. Nenhum capítulo faz sentido sem vocês.*

*Saudações Académicas,*

*Soraia Garcia*

*Novembro de 2018*





## Resumo

Devido ao sucesso da implementação da ART, o *HIV* deixou de ser uma doença com altas taxas de mortalidade e morbidade, dando lugar a uma doença crónica e equiparando a esperança média de vida destes doentes à da restante população, sobretudo se falarmos de países desenvolvidos. Este novo paradigma acarreta alguns novos desafios relacionados com o aparecimento de comorbilidades tanto inerentes ao próprio envelhecimento, como à ART, sendo por isso atualmente necessário um profundo conhecimento sobre as interações existentes entre o *HIV* e as patologias mais prevalentes nos idosos.

O objetivo deste trabalho é estudar as consequências da taxa de sucesso da ART nos doentes idosos polimedicados, com múltiplas comorbilidades, devido às interações entre estes, as consequências dos efeitos adversos a longo prazo e os novos desafios que surgiram perante a atual realidade da doença.

A metodologia deste trabalho assenta numa pesquisa bibliográfica essencialmente na base de dados *PubMed* de artigos publicados preferencialmente entre os anos 2013 a 2018. Foram utilizadas as palavras-chave: “*HIV*”, “*elderly*”, “*aging*” “*antiretroviral therapy*”, “*comorbidity*”, “*complications*”, “*drug-drug interactions*”, “*concomitant medication*”, “*potencial drug interactions*” e “*co-administration*”. Os dados de epidemiologia foram retirados do site da internet da WHO e da UNAIDS. E o programa utilizado para a organização e gestão de citações e referências bibliográficas foi o Mendeley Desktop®, versão 1.19.2.

Nesta revisão bibliográfica foram utilizados 53 artigos.

O número de idosos portadores de *HIV* vai continuar a aumentar, é essencial compreender as interações entre a ART e os medicamentos para as diversas doenças crónicas mais prevalentes nesta faixa etária. Uma melhor compreensão destas interações permite aumentar a eficácia e reduzir a toxicidade entre medicação concomitante e com isto aumentar a adesão à terapêutica, mantendo os doentes com a infeção controlada e protegendo também a restante população.

**Palavras-Chave:** *HIV*, Idosos, Antirretrovirais, Interações farmacológicas



## **Abstract**

Due to the successful implementation of antiretroviral therapy, HIV ceased to be a disease with high rates of mortality and morbidity, leading to a chronic illness and equating the average life expectancy of these patients with the rest of population, especially when it comes to developed countries. This new paradigm entails new challenges related to the appearance of comorbidities inherent both to aging itself and to antiretroviral therapy, and it is necessary to have a deep knowledge about the interactions between HIV and the most prevalent pathologies in the elderly.

The objective of this paper is to study the consequences of the success of antiretroviral therapy in polymedicated elderly patients with multiple comorbidities due to the interactions between them, the consequences of long-term adverse effects and the new challenges that have emerged in the face of the current reality of the disease.

The methodology of this work is based on a bibliographical research in the PubMed database of articles published preferably between the years 2013 to 2018. The following keywords were used: "HIV", "elderly", "aging" "antiretroviral therapy", "comorbidity", "complications", "drug-drug interactions", "concomitant medication", "potential drug interactions" and "co-administration". Epidemiology data was taken from the WHO and UNAIDS website. The program used for the organization and management of citations and bibliographical references was Mendeley Desktop®, version 1.19.2.

In this bibliographic review were used 53 articles.

The number of elderly people with HIV will continue to increase, it is essential to understand the interactions between ART and drugs for the various chronic diseases most prevalent in this age group. Understanding these interactions will increase the efficacy and reduce the toxicity between concomitant medication. With this we can also increase adherence to the therapy keeping individual's infection controlled and protecting the rest of the population.

**Keywords:** HIV, Elderly, Antiretrovirals, Drug interactions



## Índice Geral

Dedicatória

Agradecimentos

Resumo .....	1
Abstract .....	3
Índice Geral.....	5
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	9
Lista de Abreviaturas.....	11
I – Introdução .....	13
Contexto histórico do HIV e atualidade .....	13
<i>Human immunodeficiency virus (HIV)</i> .....	13
Epidemiologia .....	13
Estrutura do vírus do HIV .....	15
Ciclo de Replicação do HIV .....	15
HIV em adultos acima dos 50 anos .....	17
Medicamentos Antirretrovirais.....	17
Classe dos Fármacos Antirretrovirais segundo o seu mecanismo de ação e efeitos adversos mais comuns .....	17
Regimes da ART combinada .....	20
II – Metodologia de pesquisa .....	23
III – Desenvolvimento .....	25
Tratamento Antirretroviral em idosos .....	25
Diabetes Mellitus e HIV .....	26
Dislipidemia e HIV .....	28
Doenças Cardiovasculares e HIV .....	29

<b>Distúrbios neurológicos e HIV .....</b>	<b>34</b>
<b>Medicação para Ansiedade/Depressão e HIV .....</b>	<b>35</b>
<b>DPOC/Asma e HIV .....</b>	<b>38</b>
<b>Perspetivas para o futuro e papel do farmacêutico .....</b>	<b>39</b>
<b>IV – Conclusão .....</b>	<b>51</b>
<b>V – Bibliografia .....</b>	<b>53</b>

## **Índice de Figuras**

<b>Figura 1</b> - Número estimado de pessoas com HIV, adaptado de WHO, 2017. Site consultado a 26 de Setembro de 2018 .....	14
<b>Figura 2</b> - Número estimado de novos casos e mortes, adaptado de UNAIDS/WHO, 2017. Site consultado a 26 de Setembro de 2018 .....	14
<b>Figura 3</b> - Ciclo de vida replicativo do HIV, adaptado de Pau & George, 2014.....	16
<b>Figura 4</b> - Locais de ação das classes de antirretrovirais adaptado de Maartens, Celum, & Lewin, 2014.....	20





## **Índice de Tabelas**

<b>Tabela 1</b> - Regimes preferenciais de início da ART em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por HIV-1 (adaptado de Vasconcelos & Oliveira, 2017).....	21
<b>Tabela 2</b> - Regimes alternativos de início da ART em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por HIV-1 (adaptado de Vasconcelos & Oliveira, 2017).....	21
<b>Tabela 3</b> - Regimes terapêuticos de início da ART em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por HIV-2 (adaptado de Vasconcelos & Oliveira, 2017).....	22
<b>Tabela 4</b> - Tabela das principais interações medicamentosas entre a ART e comedicação para doenças concomitantes .....	40



## Lista de Abreviaturas

3TC – Lamivudina

ABC – Abacavir

ADN - Ácido desoxirribonucleico

ARN – Ácido ribonucleico

ART – Terapêutica antirretroviral

ATV/r – Atazanavir potenciado com ritonavir

AVC – Acidente vascular cerebral

AZT – Zidovudina

CD4 - *Cluster of Differentiation 4*

CYP3A4 - Citocromo P450 3A4

CYP450 - Citocromo P450

DM - Diabetes mellitus tipo II

DPOC - Doença pulmonar obstrutiva crônica

DRV/r – Darunavir potenciado com ritonavir

EAM - Enfarte agudo do miocárdio

EFV – Efavirenz

EVG/c – Elvitegravir potenciado com cobicistate

FTC - Emtricitabina

GALT - Tecido linfático associado ao intestino

GLUT4 - Transportadores de glicose insulina-dependentes

*HIV - Human Immunodeficiency Virus*

IECAs - Inibidores da enzima conversora de angiotensina

IFs - Inibidores de fusão

IIs - Inibidores da integrase

IDPP4 - Inibidores da dipeptidil peptidase 4

IMAO - Inibidores da monoamina oxidase

INR - *International normalized ratio*

IPs – Inibidores da protease

ITRNs - Inibidores da transcriptase reversa nucleósidos/nucleótidos

ITRNNs - Inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos

LPV/r – Lopinavir potenciado com ritonavir

NOACs - Novos anticoagulantes orais

NVP – Nevirapina

P-gp - Glicoproteína-P

RAL – Raltegravir

RPV – Rilpivirina

SGLT2 - Inibidores do co-transportador de sódio e glucose 2

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SNRIs - Inibidor de recaptação de serotonina e noradrenalina

SQV/r – Saquinavir potenciado com ritonavir

SSRIs - Inibidores seletivos de recaptação de serotonina

TCAs - Antidepressivos tricíclicos

TDF - Tenofovir

TZDs - Tiazolidinedionas

UGT - Uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase

VIH-1 - Vírus de imunodeficiência humana de tipo 1

VIH-2 - Vírus de imunodeficiência humana de tipo 2

## **I – Introdução**

### **Contexto histórico do *HIV* e atualidade**

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) foi pela primeira vez considerada como uma doença em 1981 quando foi verificado um aumento de mortes em jovens homossexuais devido a infeções oportunistas e neoplasias raras. O retrovírus, agora identificado como *HIV*, foi identificado como o agente causador daquela que foi considerada uma das doenças infecciosas mais devastadoras da história (Sharp & Hahn, 2011).

Atualmente, devido à terapia antirretroviral, a infeção pelo *HIV* é mais controlada, sendo esta tratada como uma doença crónica, e muitos dos doentes chegam a idades avançadas, tendo uma esperança média de vida comparável à população em geral, uma vez que alguns desses doentes já são diagnosticados depois dos 50 anos. Este facto levou a vários novos desafios clínicos, destacando-se a necessidade de relacionar o uso dos antirretrovirais com o uso concomitante de outros medicamentos, as suas interações, e ainda as várias comorbilidades inerentes ao envelhecimento (Blaylock & Wortmann, 2015).

### ***Human immunodeficiency virus (HIV)***

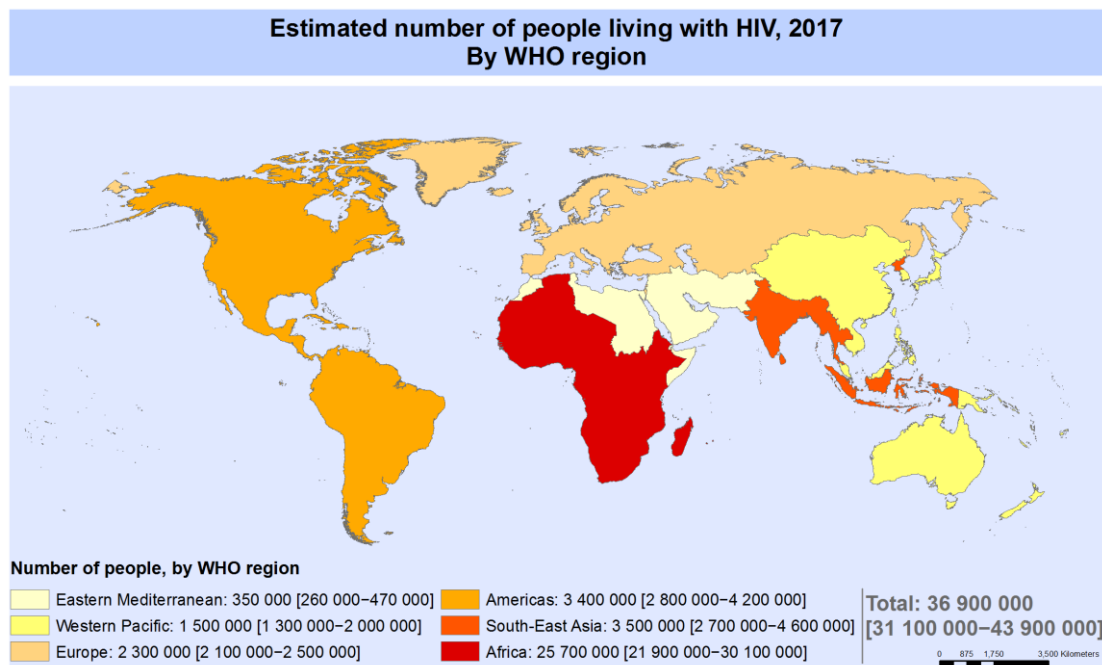
O vírus da imunodeficiência humana (*HIV*) é um lentivírus, da família *Retroviridae*, é transmissível através do sangue e outros fluidos corporais (Melhuish & Lewthwaite, 2018).

Estão reconhecidos dois subtipos de *HIV*: O *HIV*-1 está distribuído pelo mundo inteiro e, quando não é tratado, quase sempre evolui para SIDA. E o *HIV*-2, sendo muito semelhante ao *HIV*-1, é menos agressivo, replica-se menos que o anterior, contribui para uma diminuição mais lenta dos CD4, tem menor transmissão vertical, possui menor probabilidade de desenvolver SIDA e não está tão distribuído globalmente (Melhuish & Lewthwaite, 2018).

### **Epidemiologia**

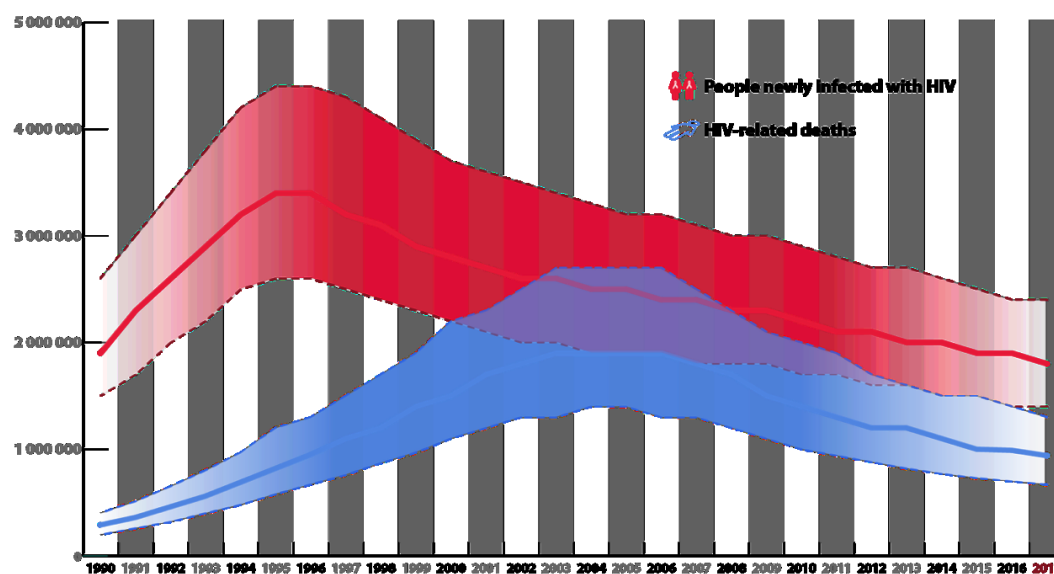
Desde o início da epidemia estima-se que mais de 70 milhões de pessoas tenham sido infetadas pelo vírus e que cerca de 35 milhões tenham morrido por causa da doença. Globalmente, estima-se que 36,9 milhões de pessoas tinham *HIV* no final do ano de 2017.

Estima-se também que 0,8% da população mundial entre os 15 e os 49 anos são portadores de *HIV*, apesar da prevalência da doença variar consideravelmente entre os diferentes continentes e regiões, como se pode observar na figura 1. Cerca de 940000 pessoas morreram como consequência da doença em 2017 (WHO, 2017).



**Figura 1** - Número estimado de pessoas com *HIV*, adaptado de WHO, 2017. Site consultado a 26 de Setembro de 2018

Conforme podemos observar na figura 2, tem existido um decréscimo no número de indivíduos infetados pelo vírus do *HIV* ao longo dos anos, assim como o número de mortes provocadas pela doença, devendo-se estes factos à implementação das terapêuticas antirretrovirais.



**Figura 2** - Número estimado de novos casos e mortes, adaptado de UNAIDS/WHO, 2017. Site consultado a 26 de Setembro de 2018

## **Estrutura do vírus do *HIV***

O vírus da imunodeficiência humana apresenta um diâmetro médio de 10 nm, na zona central do vírus encontra-se uma cápside cônica, que contém no seu interior duas cópias idênticas de genoma ARN de polaridade positiva, com comprimento de cerca de 10 Kb. Relativamente à morfologia do vírus, este apresenta, uma membrana integrada por glicoproteínas nomeadamente a gp120 de superfície e a gp41 transmembranar, na camada adjacente situação à matriz (p17), e no interior do vírus mais especificamente na região central localiza-se a cápside constituída por p24, onde se insere a nucleocápside elaborada por p7 que incorpora o genoma viral e as enzimas transcriptase reversa (p66/p51), integrase (p31) e protéase (p15) (Helena Barroso, António Meliço-Silvestre, 2014).

O genoma deste vírus é constituído por diversos genes que codificam para proteínas estruturais, reguladoras e acessórias de função específica, e essenciais para a sobrevivência e replicação do vírus. No que diz respeito aos genes que codificam para proteínas estruturais do vírus, são estes, o gag e pol. Já os genes que codificam para proteínas reguladoras são o rev e tat, e finalmente os genes que codificam para proteínas acessórias são o nef, vif e vpr, vpu (no caso do *HIV*-1) e vpx (no caso do *HIV*-2) (Helena Barroso, António Meliço-Silvestre, 2014).

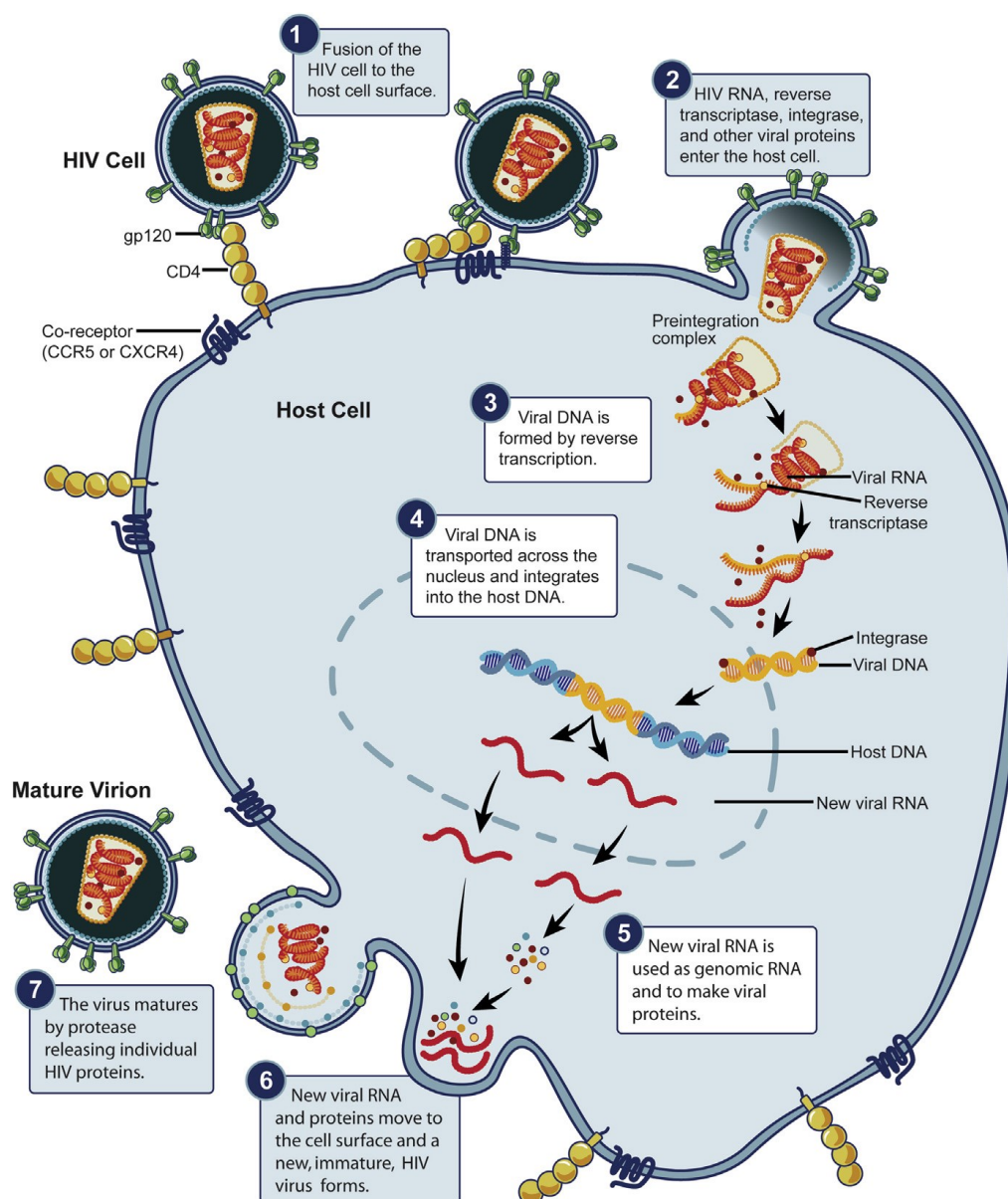
## **Ciclo de Replicação do *HIV***

O sistema imunológico é destruído gradualmente pelo vírus do *HIV*, que ataca e mata os recetores CD4, que desempenham um papel importante na proteção do organismo contra infeções. O *HIV* usa os mecanismos das células para se multiplicar e espalhar pelo corpo. Este processo é denominado ciclo de vida do *HIV* e ocorre em sete etapas, como mostra a figura 3 (AIDSinfo, 2018).

A primeira etapa consiste na ligação do vírus ao recetor CD4 e depois aos corecetores CCR5 ou CXCR4. Depois desta ligação, ocorre a fusão entre a cápsula viral e a membrana da célula, que permite que o vírus entre dentro da célula, libertando o seu ARN e as suas enzimas, como a transcriptase reversa e a integrase, usando a transcriptase reversa para converter o seu ARN em ADN, que permite ao vírus do *HIV* entrar no núcleo das células. Utiliza a integrase para inserir o ADN viral no ADN da célula hospedeira, denominado provirus (AIDSinfo: A Service of the U.S. Department of Health and Human Services, 2005).

Quando este provirus se torna ativo, utiliza uma enzima do hospedeiro, a ARN polimerase, para criar cópias do material genético do *HIV*, assim como cadeias de mRNA, que são usadas como modelo para longas cadeias de proteínas do vírus. A enzima protease vai cortar estas longas cadeias em proteínas individuais mais pequenas, e quando estas proteínas se juntam com as cópias do ARN do *HIV* forma-se uma nova partícula viral (AIDSinfo: A Service of the U.S. Department of Health and Human Services, 2005).

O vírus recém-formado sai da célula hospedeira com parte do seu envelope, que atua como cobertura e onde são incorporadas as glicoproteínas do *HIV*, necessárias para que as novas cópias do vírus possam infectar novas células (AIDSinfo: A Service of the U.S. Department of Health and Human Services, 2005).



**Figura 3** - Ciclo de vida replicativo do *HIV*, adaptado de Pau & George, 2014



### ***HIV* em adultos acima dos 50 anos**

Um doente seropositivo tratado com uma contagem de CD4 superior a  $350 \times 10^6/L$  e uma carga viral suprimida tem agora uma expectativa de vida normal. Dado que o número de doentes com *HIV* acima dos 50 anos está a aumentar, o profissional de saúde tem de estar preparado para reconhecer e gerir as patologias associadas (Blaylock & Wortmann, 2015).

Os fatores de risco em adultos acima dos 50 anos são similares aos da população mais jovem. Homens que praticam sexo com outros homens compõem o maior grupo de doentes na população mais idosa. Relações sexuais desprotegidas são uma prática comum nesta faixa etária por diversas razões, falta de conhecimento sobre o uso do preservativo, dificuldade em manter uma ereção, despreocupação pela gravidez e secura vaginal na mulher (Blaylock & Wortmann, 2015).

### **Medicamentos Antirretrovirais**

A terapia antirretroviral melhorou drasticamente a esperança média de vida e o prognóstico dos doentes. Desde a sua introdução, houve uma diminuição de 80% de mortalidade dos países desenvolvidos. Existem diversas classes de antirretrovirais que entram em ação em diferentes fases do ciclo de replicação do vírus e, em combinação, quebram esse ciclo de replicação (Melhuish & Lewthwaite, 2018).

Segundo a norma da Direção Geral da Saúde, “Deve ser prescrita terapêutica antirretroviral combinada de imediato, a todas as pessoas (idade superior a 10 anos) com infeção crónica por vírus de imunodeficiência humana tipo 1 (VIH-1), independentemente da existência ou não de sintomas e da contagem de linfócitos T CD4+” (Direcção-Geral da Saúde, 2017).

Os objetivos da terapêutica antirretroviral (ART) são o aumento da esperança média e qualidade de vida dos doentes, restauro e preservação da função do sistema imunitário através do aumento das Células T CD4, redução do risco de morbilidade e de transmissão do *HIV* e maximização da supressão da replicação do vírus (Pau & George, 2014).

### **Classe dos Fármacos Antirretrovirais segundo o seu mecanismo de ação e efeitos adversos mais comuns**

Atualmente podemos dividir os antirretrovirais em **seis classes**, Inibidores da Protease, Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, Análogos nucleosídeos

inibidores da transcriptase reversa, Inibidores da fusão, Inibidores da Integrase e Antagonistas dos recetores CCR5, segundo o seu mecanismo de ação (apesar de, segundo alguns autores, o tenofovir ser considerado um inibidor nucleotídeo da transcriptase reversa, este continua a ser incluído no grupo dos inibidores da transcriptase reversa análogos dos nucleosídeos) (Prontuário Terapêutico, n.d.).

### **Inibidores da transcriptase reversa**

A transcriptase reversa é uma enzima que integra o ciclo de replicação do *HIV*, esta enzima tem como função a conversão do ARN viral a ADN viral, este processo faz parte dos primeiros estágios da infeção do vírus, deste modo o objetivo desta classe terapêutica é impedir a ação da enzima e consequentemente a sua evolução para estágios subsequentes. Existe dois tipos de inibidores: Nucleósidos/nucleótidos inibidores da transcriptase reversa e não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa (Bhatti, Usman, & Kandi, 2016). De um modo geral, os derivados trifosfatados competem com os seus análogos naturais, os desoxiribonucleósidos trifosfatados, pela incorporação na cadeia de ADN pró-viral. Os ITRNs não apresentam no carbono 3 da ribose o grupo hidroxilo livre, como tal a sua ação resulta na terminação da síntese do ADN, bloqueando o alongamento da cadeia constituída por nucleótidos, outro mecanismo possível para os fármacos que constituem esta classe terapêutica consiste na ligação, de um modo competitivo, ao sítio ativo da transcriptase reversa (Helena Barroso, António Meliço-Silvestre, 2014).

Os inibidores da transcriptase reversa nucleósidos/nucleótidos (ITRNs) estão associados à acidose láctica e lipodistrofia. Os fármacos mais utilizados são a zidovudina, lamivudina, emtricitabina e o tenofovir. O tenofovir é um ITRN comum em regimes de terapêutica iniciais e é habitualmente utilizado com lamivudina ou emtricitabina (Reust, 2011).

Os inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos (ITRNNs) estão associados a erupções cutâneas e dislipidemia. A nevirapina e efavirenz são os ITRNN de primeira geração mais utilizados, contudo a utilização de nevirapina é limitado pela sua associação com hepatotoxicidade grave e falência hepática. Deste modo o mais utilizado acaba por ser o efavirenz, habitualmente combinado num comprimido diário com emtricitabina e tenofovir. O efavirenz pode causar efeitos adversos no sistema nervoso central em cerca de 50% dos doentes no primeiro mês de terapêutica, regressando às suas funções normais após cerca de 6 meses, também pode causar dislipidemia e hepatotoxicidade, não sendo recomendado durante a gravidez. A etravirina é um ITRNN de segunda-geração, com

menos resistências do que os de primeira-geração e com menos efeitos adversos reportados a nível do fígado, dislipidemia e neurocognitivos. Sendo metabolizado pela CYP450 tem muitas interações medicamentosas associadas (Reust, 2011).

### **Inibidores da protease**

Existem variadas enzimas que intervêm no ciclo replicativo, de entre as quais a enzima protease. Esta enzima viabiliza a quebra das proteínas de origem viral elaboradas previamente pelo ADN do vírus, assim a atividade proteolítica é descontinuada pela competição entre o fármaco e o ADN no sítio catalítico. Uma das principais vantagens deste fármaco consiste na sua elevada barreira genética no que diz respeito á resistência viral, comum à ART (Helena Barroso, António Meliço-Silvestre, 2014).

Alguns efeitos adversos dos IP incluem efeitos gastrointestinais, lipohipertrofias, intolerância à glucose, diabetes mellitus e dislipidemia (Reust, 2011).

### **Inibidores de fusão e antagonistas do correceptor CCR5**

A fusão da partícula viral na célula hospedeira resulta da interação entre o recetor CD4+ (presente na célula hospedeira) e a glicoproteína 120 ou 41 (presente na partícula viral), de modo a bloquear a interação descrita. Assim os inibidores de fusão ligam-se aos seus mediadores, tornando-os inacessíveis. No caso do antagonista do CCR5, o mecanismo é semelhante, existindo similarmente um bloqueio da interação entre o correceptor presente na célula hospedeira e as glicoproteínas 120 e 41 presentes na partícula viral. Ambas as classes terapêuticas impossibilitam a fusão da partícula viral com a célula hospedeira (Laurence L Brunton, Bruce A Chabner, 2012).

Os inibidores de fusão (IFs) causam efeitos adversos incluindo neutropénia e um risco acrescido de pneumonia (Reust, 2011).

O maraviroc, um inibidor de entrada, é o único antagonista CCR5 disponível; o seu mecanismo de ação atua apenas nas células R5. O maraviroc é tão efetivo como o efavirenz, quando combinados com lamivudina/zidovudina. Contudo, o maraviroc é melhor tolerado pelos doentes (Reust, 2011).

### **Inibidores da integrase**

A enzima que intervém na ligação entre o ADN viral e o ADN nativo é a enzima integrase, assim os inibidores da integrase (II) ligam-se ao ADN nativo impossibilitando a sua ligação ao ADN viral (Bhatti et al., 2016).

A resistência ao raltegravir é desenvolvida facilmente, o que pode limitar a sua efetividade a longo prazo, a miopatia e a rabdomiólise são dois efeitos reportados por doentes a fazer este medicamento, contudo os efeitos adversos foram parecidos no placebo. Quando comparado com o efavirenz, o raltegravir apresenta menos problemas neuropsiquiátricos e a nível do sistema nervoso central (Reust, 2011).

A figura 4, apresentada em baixo, demonstra o mecanismo de ação dos diferentes antirretrovirais.

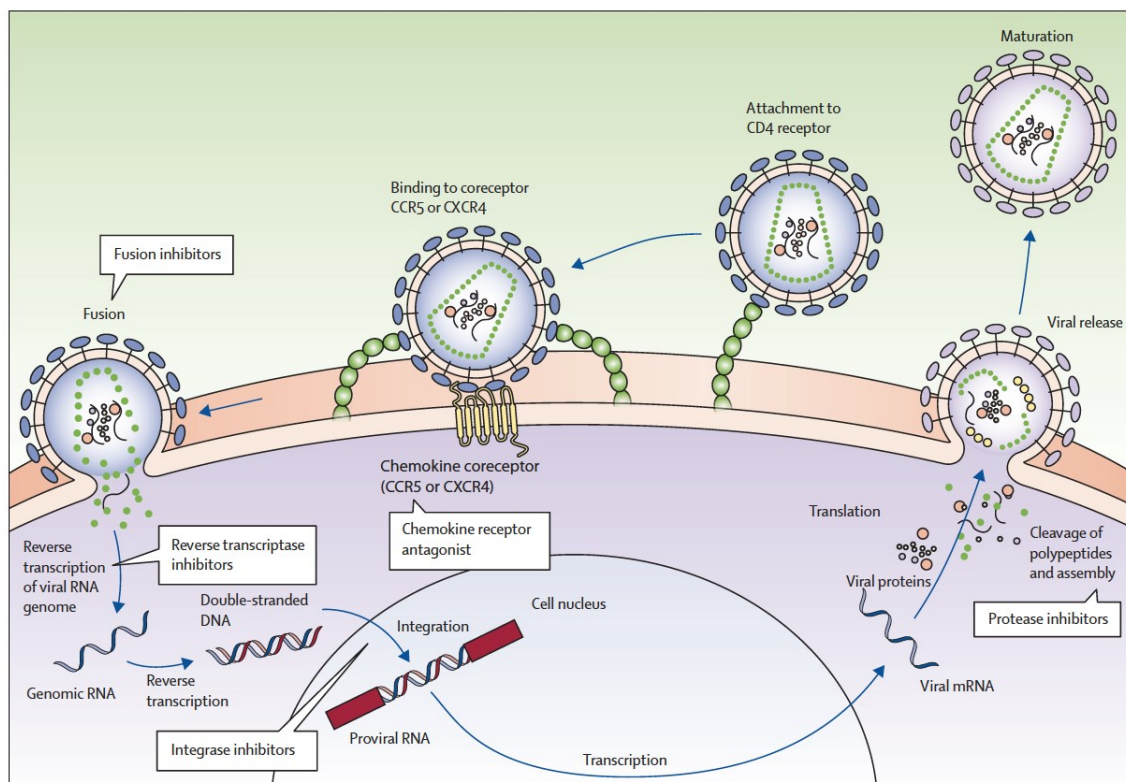


Figura 4 - Locais de ação das classes de antirretrovirais adaptado de Maartens, Celum, & Lewin, 2014

## Regimes da ART combinada

### Princípios gerais de prescrição em Portugal

No início da terapêutica do *HIV-1* deve incluir-se um análogo não nucleósido inibidor da transcriptase reversa (ITRNN), sempre que possível (Vasconcelos & Oliveira, 2017).

A tabela 1 demonstra os regimes preferenciais no início da terapêutica combinada para o *HIV-1*, por ordem preferencial, seguida pela tabela 2, que diz respeito aos regimes alternativos no *HIV-1*, sendo que nestes a ordem está dependente das características individuais, do contexto clínico e de todos os fatores que impossibilitam a terapêutica pelo regime preferencial. A tabela 3, representa os regimes iniciais terapêuticos na infeção crónica por *HIV-2* (Vasconcelos & Oliveira, 2017).

**Tabela 1** - Regimes preferenciais de início da ART em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por *HIV*-1 (adaptado de Vasconcelos & Oliveira, 2017).

Regimes Preferenciais		Observações
ITRNN	ITRN	
EFV RPV	TDF/FTC ou ABC/3TC	TDF/FTC coformulado em comprimido único. ABC/3TC coformulado em comprimido único. EFV/TDF/FTC coformulado em comprimido único. RPV/TDF/FTC coformulado em comprimido único.
NVP	TDF/FTC	TDF/FTC coformulado em comprimido único
IP potenciado com Ritonavir	ITRN	
ATV/r	TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd.
DRV/r	ABC/3TC	DRV/r: 800/100 mg qd.
II	ITRN	
RAL	TDF/FTC	TDF/FTC coformulado em comprimido único
	ou ABC/3TC	ABC/3TC coformulado em comprimido único
EVG/c	TDF/FTC	EVG/c/TDF/FTC só disponível em coformulação

**Tabela 2** - Regimes alternativos de início da ART em doentes adultos e adolescentes com infeção crónica por *HIV*-1 (adaptado de Vasconcelos & Oliveira, 2017).

Regimes Alternativos		Observações
IP potenciado com Ritonavir	ITRN	
LPV/r	TDF/FTC ou	LPV/r: 400/100mg bid ou 800/200mg qd.
SQV/r	ABC/3TC ou AZT/3TC	SQV/r: 1000/100mg bid ou 2000/100mg qd.

**Tabela 3** - Regimes terapêuticos de início da ART em doentes adultos e adolescentes com infecção crónica por *HIV*-2 (adaptado de Vasconcelos & Oliveira, 2017).

Regimes Preferenciais		Observações
IP potenciado com Ritonavir	ITRN	
LPV/r	TDF/FTC ou	TDF/FTC coformulado em comprimido único ABC/3TC coformulado em comprimido único AZT/3TC coformulado em comprimido único
SQV/r	ABC/3TC ou	
DRV/r	AZT/3TC	
II	ITRN	
RAL	TDF/FTC	TDF/FTC coformulado em comprimido único
	ou ABC/3TC	ABC/3TC coformulado em comprimido único
EVG/c	TDF/FTC	EVG/c/TDF/FTC só disponível em coformulação

## II – Metodologia de pesquisa

Esta monografia assenta numa revisão bibliográfica com base em artigos científicos, meta análises, resumos de características do medicamento, prontuário terapêutico, despachos, relatórios, livros, ensaios clínicos, entre outros.

Para a elaboração desta monografia foram utilizados termos de pesquisa (palavras-chave) como “*HIV*”, “*elderly*”, “*aging*” “*antiretroviral therapy*”, “*comorbidity*”, “*complications*”, “*drug-drug interactions*”, “*concomitant medication*”, “*potencial drug interactions*” e “*co-administration*”.

Foram revistos 53 artigos, preferencialmente entre os anos de 2013 e 2018, à exceção de artigos cuja informação não tem dados recentes, como é o caso do contexto histórico.

A maioria destas fontes foi obtida através da base de dados PubMed, no período entre Abril e Novembro de 2018. Os critérios de inclusão foram estudos cuja abordagem se relacionava com a importância na clínica, das interações farmacológicas com a ART, no indivíduo idoso. Devido ao elevado número de materiais disponíveis foram excluídos artigos cujas ideias chave já tivessem sido revistas por outros artigos utilizados, tal como o ano de publicação e a falta de rigor científico.

Os dados epidemiológicos foram retirados do site da internet da WHO e da UNAIDS. Já o programa utilizado para a organização e gestão de citações e referências bibliográficas foi o Mendeley Desktop®, versão 1.19.2.





### III – Desenvolvimento

#### Tratamento Antirretroviral em idosos

O envelhecimento resulta em maior fragilidade do sistema imunológico inato e adaptativo. As exacerbações associadas às doenças crônicas, frequentes nos idosos, são responsáveis por aumentos da taxa de infecção nestes mesmos indivíduos. Muitas destas condições estão associadas com o envelhecimento, como as doenças cardiovasculares, demência e diabetes, que parecem ocorrer mais frequentemente em doentes idosos infectados com *HIV*, quando comparado com a restante população (Winston & Underwood, 2015). O risco de interações medicamentosas pode ser particularmente aumentado entre a população idosa de adultos infectados pelo *HIV* devido a tratamentos para essas comorbidades, bem como o uso concomitante de terapia antirretroviral, podendo ocorrer perda da eficácia, aumento da toxicidade e até provocar o aparecimento de novas comorbidades e patologias (Holtzman et al., 2013).

Com o envelhecimento, ocorre a diminuição do volume do fígado e consequentemente do seu volume sanguíneo. Esta relação tem de ser tida em conta quando prescritos potenciais medicamentos hepatotóxicos, como a maioria dos IPs e dos ITRNNs (Gleason, Luque, & Shah, 2013).

O envelhecimento pode resultar em alterações ao nível da composição corporal e dos processos de eliminação da medicação por parte do organismo. Um exemplo disso são os medicamentos lipofílicos que com as alterações da composição corporal (aumento de massa gorda, diminuição de massa magra e diminuição da percentagem total de água) tendem a aumentar o volume de distribuição e a prolongar o tempo de semi-vida, por outro lado os medicamentos hidrofílicos tendem a ter um menor volume de distribuição (Gleason et al., 2013). O uso de ITRNs, principalmente a estavudina, e os fármacos de primeira geração de IPs, estão associados a efeitos prejudiciais à composição corporal (Van Zoest, Van Den Born, & Reiss, 2017).

Existe uma maior incidência em idosos portadores de *HIV*, especialmente aqueles que receberam os tratamentos antirretrovirais mais antigos, para desenvolver acumulação de gordura visceral e outras comorbidades metabólicas, como dislipidemia, e desregulação nos valores da glicose, que podem levar a um risco cardiovascular acrescido e outras patologias associadas. Apenas recentemente, com o aumento da esperança média de vida, tem sido possível observar comorbidades relacionadas com a idade, a sua expressão e as expectativas nesta população de doentes (Samad et al., 2017).

Muitas interações clinicamente significativas envolvem vias do metabolismo enzimático do CYP450, das quais os medicamentos podem ser substratos, inibidores e/ou indutores. As isoenzimas habitualmente envolvidas nestas interações são a CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6. Regra geral, os ITRNs e os inibidores de fusão (IFs) não são metabolizados pela CYP, deste modo não é expectável que ocorram interações por este mecanismo. O maraviroc, antagonista do coreceptor CCR5, é substrato da CYP3A4, requerendo deste modo ajustes de dose quando coadministrado com medicamentos que são fortes indutores ou inibidores das CYP. Os ITRNNs são geralmente indutores das CYP, exceto a rilpivirina que é um substrato, não exercendo efeitos indutores ou inibidores das CYP. Os inibidores da integrase estão associados a poucas interações medicamentosas, apesar do dolutegravir e raltegravir sofrerem alterações pelo impacto de fortes indutores e inibidores da UGT (Chary, Nguyen, Maiton, & Holodniy, 2017).

As combinações de antirretrovirais que mais frequentemente estão envolvidos em interações medicamentosas são as que contêm ritonavir ou cobicistate, ambos usados como potenciadores farmacocinéticos para aumentar as concentrações de IPs, ou o elvitegravir (inibidor da integrase). Sendo mais provável que os doentes a tomar estes medicamentos sejam aqueles que iniciaram a ART mais cedo (Meaghan Kall et al, 2018).

### **Diabetes Mellitus e *HIV***

Alguns antirretrovirais e a presença de infeção por *HIV* estão associados a um risco aumentado e a um desenvolvimento prematuro de outras comorbilidades crónicas inclusive a diabetes mellitus tipo II (DM), que tem sido reportada como sendo mais prevalente em doentes com *HIV*, principalmente quando estabelecido um regime terapêutico antirretroviral (Duncan, Goff, & Peters, 2018).

Estima-se que a prevalência da DM em doentes infetados pelo *HIV* seja de 3% em doentes que nunca tenham sido expostos à ART, existe um aumento de 10 a 25% da incidência de intolerância à glicose em doentes onde esteja instituída a ART (Blaylock & Wortmann, 2015).

Os riscos de DM para a população em geral estão bem estabelecidos, mas no *HIV* existem riscos mais específicos, como o grau da imunossupressão, a duração da infeção e a exposição aos antirretrovirais que contribuem para o aumento da glicémia (Duncan et al., 2018). A tuberculose e a hepatite C são duas infeções comuns nestes doentes e estão

independentemente associados a um risco acrescido de DM (Noubissi, Katte, & Sobngwi, 2018). Adultos infectados por *HIV* tem maior prevalência de DM em idades mais jovens e na ausência de obesidade (Hernandez-Romieu, Garg, Rosenberg, Thompson-Paul, & Skarbinski, 2018).

O mecanismo do desenvolvimento de resistência à insulina ainda não está clarificado, no entanto, foram estudados os fatores de risco para o desenvolvimento de DM mencionados anteriormente (Avari & Devendra, 2017).

Logo após a introdução dos inibidores da protease (IP) em 1996, foi demonstrada uma maior incidência para doenças metabólicas. Alguns estudos realizados relatam uma maior incidência de DM em doentes com contagens mais baixas de CD4 e cujo início da terapêutica foi efetuado há mais anos. Esses mesmos estudos apontam para uma diminuição da incidência da DM após a introdução de novas terapêuticas combinadas de antirretrovirais e para uma associação entre o uso de antigos IP e o risco de desenvolvimento da DM (Samad et al., 2017). Alguns IP interferem com o GLUT4 (transportadores de glicose insulina-dependentes) que é o passo limitante da absorção de glicose no músculo e tecido adiposo, resultando no aumento da resistência à insulina. Mas dentro desta classe, os diferentes fármacos não apresentam os mesmos efeitos metabólicos. O indinavir e o ritonavir bloqueiam o GLUT4 causando resistência à insulina. O amprenavir e o atazanavir não tem efeito demonstrado na homeostase da glicose (Avari & Devendra, 2017).

Os inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNs) também aumentam o risco de diabetes, este risco é mais elevado na estavudina, sendo também significativo na zidovudina e didanosina. Estes mecanismos incluem resistência à insulina, lipodistrofia e disfunção mitocondrial, que apenas são perceptíveis longos períodos após o início da terapêutica (Avari & Devendra, 2017).

Atualmente não existe evidência de que os ITRNs, os inibidores da integrase e os antagonistas CCR5 aumentem o risco de diabetes em pessoas infectadas com *HIV* (Avari & Devendra, 2017).

Existem algumas considerações a ter em especial atenção no que toca a administração concomitante de antidiabéticos e terapêutica para o *HIV*. A metformina, medicação de primeira linha na diabetes devido ao seu registo da eficácia, segurança, preço e da ausência de alguns problemas como o ganho de peso e a hipoglicémia, requer atenção na administração concomitante com dolutegravir, que irá aumentar a concentração de metformina, aumentando assim o risco de acidose láctica, podendo ser necessário efetuar

redução na dose de metformina. Para além deste, também a estavudina pode ser potenciada pela metformina e causar acidose láctica (Noubissi et al., 2018).

Relativamente às sulfonilureias, substrato das CYP2C9, sofrem interação tanto com NNRTIs, como com IPs e inibidores da integrase (elvitegravir) (Hughes, Tseng, & Cooper, 2015).

Existem poucos estudos que investiguem o efeito dos inibidores da dipeptidil peptidase 4 (IDPP4) com a toma concomitante de antirretrovirais, no entanto a saxagliptina interage com inibidores da CYP3A4, como o ritonavir (Avari & Devendra, 2017).

A pioglitazona, que pertence à classe das tiazolidinedionas (TZDs), substrato das CYP2C8, CYP3A4 e CYP1A1, apresenta um mecanismo de ação que lhe permite ser o antidiabético de escolha em doentes com HIV e lipodistrofias, pela possibilidade de aumentar a gordura subcutânea, é no entanto importante salientar que existem resultados controversos, existem casos em que se verifica a redução das transaminases e como tal recuperação da lipoatrofia. Devido à via de metabolização mencionada a pioglitazona sofre interação com a ART, o aumento da concentração da tiazolidinediona pode ser induzido em combinações terapêuticas que incluam IPs, cobicistate e elvitegravir, já a diminuição da sua concentração pode ser resultado da combinação com INNTRs, com exceção da rilpirivina (Gomes, Vasconcelos, & Pacheco, 2017).

### **Dislipidémia e HIV**

A Dislipidémia é um distúrbio metabólico comum em doentes a fazer ART, que pode ser caracterizado pelo aumento dos níveis de colesterol total, triglicéridos e redução dos níveis de HDL, o que pode resultar, por consequência, em doença coronária (Balloca, D'Ascenzi, Gili, GrossoMarra, & Gaita, 2017); (Kirchner, 2012).

A dislipidémia pode ser causada pela ART, em particular pelos IPs. Por outro lado, os ITRNNs, inibidores da integrase e antagonistas do CCR5 têm demonstrado ser neutros em relação à dislipidémia (Vachiat, McCutcheon, Tsabedze, Zachariah, & Manga, 2017).

As estatinas são a primeira linha terapêutica para o elevado LDL (lipoproteína de baixa densidade), mas neste grupo de doentes deve-se considerar as fortes probabilidades de interações entre estes medicamentos (Kirchner, 2012).

A interação mais comum e que causa maior preocupação envolve as estatinas e os inibidores da CYP3A4, que incluem IPs e o mais recente potenciador, cobicistate, por outro lado não existem interações clinicamente significativas no seu uso concomitante

com inibidores da integrase (Mosepele, Molefe-Baikai, Grinspoon, & Triant, 2018); (S. Metkus, Brown, & S. Post, 2014).

Quando coadministrados com IPs, algumas estatinas como a sinvastatina e a lovastatina, sofrem uma maior metabolização por parte da CYP3A4, proporcionando um aumento da concentração sérica dos seus metabolitos, no que diz respeito ao uso destas estatinas com o efavirenz o seu uso concomitante também não é recomendado, no entanto, neste caso deve-se á diminuição do efeito das estatinas resultado de uma maior metabolização das mesmas (Faragon & Kinney, 2017). Estas estatinas não devem ser utilizadas em esquemas terapêuticos que incluam IPs ou o cobicistate (Kirchner, 2012).

A atorvastatina, a mais potente das Estatinas, também apresenta interações tanto com IPs, como com o cobicistate e NNRTIs. Estudos demonstraram que os níveis de artovastatina aumentam consideravelmente em regimes que contêm PIs e cobicistate, assim deverá iniciar-se a terapêutica com a menor dose eficaz possível de modo a evitar falência renal e eventos de rabdomiólise, característicos de elevadas concentrações séricas desta estatina. No caso dos NNRTIs a concentração é reduzida por isso recomenda-se o aumento da dose, sem exceder a dose máxima recomendada. (Faragon & Kinney, 2017)

A pravastatina foi considerada uma das Estatinas mais seguras em doentes com HIV, com exceção no uso combinado da pravastatina com o darunavir (IP), em que existe um aumento significativo dos níveis da estatina e por esta razão é recomendado iniciar-se o seu regime na menor dose eficaz possível. (Faragon & Kinney, 2017)

A fluvastatina, assim como as niacinas, os inibidores da absorção do colesterol, ómega-3 e os fibratos podem ser utilizadas em doentes com *HIV* de forma similar a doentes não infetados (S. Metkus et al., 2014).

### **Doenças Cardiovasculares e *HIV***

A doença cardiovascular é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em pessoas com infeção pelo *HIV* (Stein, 2016).

As dislipidémias possuem um papel importante nos processos pró-inflamatórios e na aterosclerose, e tanto a hipercolestrémia como a hipertrigliceridémia aumentam a ativação plaquetária (Laurence, Elhadad, & Ahamed, 2018).

Tanto o ritonavir como o duranavir afectam a função plaquetária de uma forma comparável à do fumo do tabaco (Laurence et al., 2018).

Os efeitos da ART sobre os perfis lipídicos e o risco potencialmente aumentado de desenvolvimento de eventos cardiovasculares devem ser tidos em conta ao selecionar o tratamento para indivíduos infectados pelo VIH (Stein, 2016).

### **Antiarrítmicos**

As arritmias são caracterizadas por ritmos cardíacos anormais, tais como taquicardia ventricular monomórfica ou polimórfica e fibrilação ventricular. Esta doença ocorre predominantemente em indivíduos com estrutura cardíaca danificada ainda que também possa estar presente em indivíduos sem doença cardíaca prévia (Roberts-Thomson, Lau, & Sanders, 2011).

A amiodarona é um dos substratos principais da CYP3A4, deste modo os níveis sistémicos de amiodarona podem ser aumentados por potentes inibidores da CYP3A4, como os IPs e cobicistate, resultando num risco aumentado de anomalias no ECG, incluindo o prolongamento do intervalo QT. O seu uso concomitante deve ser evitado, pois o risco de toxicidade supera o benefício terapêutico, se for necessário proceder à administração deve ser efetuada uma monitorização cuidada (Chary et al., 2017).

Os bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs), verapamil e diltiazem são metabolizados pela CYP3A4 e interagem com os IPs, ritonavir, cobicistate e ITRNNs. No caso dos IPs, ritonavir e cobicistate deve ser utilizada uma dose mais baixa e considerar o aumento da dose com base na resposta terapêutica. No caso dos ITRNNs, a nevirapina, etravirina e efavirenz podem resultar numa diminuição das concentrações e assim será necessário aumentar a concentração do BCC (Smith & Flexner, 2017).

Os betabloqueadores, metoprolol e carvedilol, são metabolizados pela CYP2D6 e se durante o uso concomitante com IPs for notificada bradicardia, os prescritores devem considerar betabloqueadores que não sejam metabolizados pelas CYP, como o atenolol (Chary et al., 2017).

### **Hipertensão**

Uma das maiores causas de morte a nível global e um dos fatores de risco mais importantes das doenças cardiovasculares é a hipertensão (Van Zoest et al., 2017).

Os IPs podem predispor os seus utilizadores a este problema através da hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (Vachiat et al., 2017).

Os IPs e os ITRNNs são as classes de medicamentos mais suscetíveis a interações antirretrovirais. Estas classes, juntamente com elvitegravir/cobicistate, podem aumentar

ou diminuir as concentrações plasmáticas dos bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, diuréticos e bloqueadores do recetor da angiotensina. A utilização de betabloqueadores e de alguns bloqueadores dos canais de cálcio coadministrado com determinados IPs, como o atazanavir, lopinavir e saquinavir, podem prolongar o intervalo PR. Deste modo é recomendada a monitorização clínica nesses casos especificamente. Em alguns casos também pode ocorrer o aumento da concentração dos próprios antirretrovirais, como é o caso da etravirina, rilpivirina, maraviroc e do tenofovir quando combinados com alguns diuréticos ou bloqueadores dos canais de cálcio. A melhor forma de evitar estas interações poderá ser coadministrar a ART com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (Van Zoest et al., 2017).

As interações com os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) e antagonistas de receptores da angiotensina II (ARA) são geralmente mínimas, destes últimos, o losartan é metabolizado pelas CYP2C9 e CYP3A4, e os seus níveis podem diminuir com ITRNNs ou aumentar com IPs e cobicistate (Chary et al., 2017).

De referir, conforme mencionado anteriormente, a importância dos IECAs e ARAs apresentarem interações mínimas, visto que estas classes terapêuticas fazem parte das classes de primeira linha para o tratamento da hipertensão.

### **Aterosclerose**

A infeção pelo *HIV* está associada a uma inflamação dos vasos sanguíneos. Em alguns estudos, os doentes infetados com *HIV* apresentavam as paredes arteriais significativamente mais inflamadas do que os grupo controlo, diferença que se correlacionou com o facto dos marcadores de inflamação séricos se apresentarem mais elevados (S. Metkus et al., 2014).

O acidente vascular cerebral (AVC) é uma complicação relativamente comum em doentes desta faixa etária, e apresenta maior prevalência em doentes portadores de HIV (Benjamin & Khoo, 2018).

O enfarte agudo do miocárdio (EAM) é uma das principais causas de elevada mortalidade e morbilidade em Portugal, é tradicionalmente caracterizado ou por elevação ST ou por não elevação ST. No entanto os regimes terapêuticos são similares para ambos os casos (Reed, Rossi, & Cannon, 2016).

O mecanismo fisiopatológico da aterosclerose é mais exacerbado em indivíduos com *HIV*, devido à disfunção endotelial e à inflamação arterial, este sistema inflamatório e outros fatores, como a hepatite C, evidenciam este problema. As consequências estão

associadas à formação de placas de células inflamatórias nas paredes do vaso sanguíneo e por fim a formação de um trombo que irá dar origem a um AVC (Benjamin & Khoo, 2018).

Embora se acredite na proteção e redução dos riscos cardiovasculares por parte da ART, algumas classes (como os IPs ou abacavir) aumentam o risco de eventos cardiovasculares (Benjamin & Khoo, 2018). Estudos referem que os esquemas terapêuticos utilizados que incluem IPs e ITRNNs aumentam o risco de enfarte do miocárdio (S. Metkus et al., 2014).

A prevenção primária é a terapia antiagregante plaquetária e as estatinas, deste modo as interações entre estas classes são um aspeto importante a considerar, até porque geralmente estes são doentes com múltiplos prescritores envolvidos no seu tratamento (Benjamin & Khoo, 2018).

O dipiridamol sofre glucuronidação por muitos UGTs, esta é aumentada na presença de ritonavir. É preferível utilizar o prasugrel em detrimento do clopidogrel, no caso de toma concomitante com IPs, cobicistate e efavirenz, sendo ambos pro-fármacos, a conversão de clopidogrel no seu metabolito ativo ocorre através de diversas CYP, incluindo a CYP3A4 e a 2C19, por sua vez a inibição destas enzimas pelo ritonavir ou cobicistate ou o aumento da *clearance* do clopidogrel pelo efavirenz podem diminuir a eficácia do clopidogrel, já no caso do prasugrel, a sua conversão rápida faz com que não seja afetado pela ART (Benjamin & Khoo, 2018). O ticagrelor é metabolizado pela CYP3A4, estando por este motivo sujeito a muitas interações e não sendo, por essa razão, recomendada a sua coadministração com IPs, ritonavir ou cobicistate, podendo ocorrer o aumento da concentração sérica de ticagrelor e consequente aumento do risco de hemorragia. Também a sua coadministração com ITRNNs, como a nevirapina, etravirine ou efavirenz, indutores moderados da CYP3A4, pode resultar numa diminuição da eficácia de ticagrelor. Não são esperadas interações entre ticagrelor e ITRNs, rilpivirina, maraviroc, raltegravir ou dolutegravir (Smith & Flexner, 2017).

A varfarina é uma mistura de dois enantiómeros -R e -S, metabolizados por diferentes citocromos. A R-varfarina é metabolizada pela CYP1A4 e 3A4 e a S-varfarina é metabolizada pela CYP2C9, sendo esta última a mais potente. O cobicistate pode aumentar a concentração de varfarina ao inibir a CYP3A4, também o ritonavir e o efavirenz podem afectar, imprevisivelmente o metabolismo da varfarina, causando o aumento ou a diminuição do *international normalized ratio* (INR). Dada a estreita margem terapêutica da varfarina, é aconselhado a monitorização do INR quando



coadministrado com a ART, nas semanas consequentes (Benjamin & Khoo, 2018). Interações significativas entre a varfarina e o raltegravir ou o maraviroc são bastante improváveis, visto que estes não afetam as CYP envolvidas na metabolização da varfarina (Pham & Flexner, 2011).

Os novos anticoagulantes orais (NOACs) são substratos do transportador da glicoproteína-P (P-gp), dentro desta classe farmacológica, existem ainda substratos da CYP3A4, como o apixabano e o rivaroxabano, estando por isso contraindicados no uso concomitante com ritonavir e cobicistate, que podem aumentar a sua concentração no organismo (Benjamin & Khoo, 2018). A nevirapina, efavirenz e etravirina são indutores da CYP3A4 e é expectável que reduzam as concentrações de rivaroxaban com perda de eficácia (Smith & Flexner, 2017).

O dabigatran não é metabolizado pela CYP450, mas é um principal substrato da P-gp. O ritonavir e o cobicistate são potentes inibidores da P-gp, o que pode resultar no aumento das concentrações séricas de dabigatran e, por isso, a sua coadministração deve ser efetuada com precaução, sobretudo nos doentes com insuficiência renal. Devido às interações, à natureza de alto risco destas classes e à falta de estudos na monitorização e gestão destes doentes a varfarina, apesar de conter muitas interações, pode ser a opção mais segura e efetiva e por isso mantêm-se o anticoagulante oral preferencial para os doentes a tomar IPs, ritonavir e cobicistate (Smith & Flexner, 2017).

As estatinas são também utilizadas para a prevenção da aterosclerose, desta mesma forma as interações com a ART ocorrem como mencionado no tratamento da dislipidémia.

### **Insuficiência Cardíaca**

A insuficiência cardíaca é caracterizada por um conjunto de sintomas (dispneia, ortopneia) e sinais (elevação da pressão venosa jugular, congestão pulmonar) causada por uma anormal alteração estrutural ou funcional do coração, que resulta numa diminuição do normal funcionamento cardíaco ou na elevação da pressão intracardíaca (Kurmani & Squire, 2017).

Os principais regimes terapêuticos envolvidos nesta patologia incluem IECAS, beta bloqueadores, diuréticos SOS, digoxina, vasodilatadores, antagonistas da aldosterona entre outros (Kurmani & Squire, 2017).

A digoxina sofre interação com o ritonavir e outros inibidores da protease, desencadeando o aumento da concentração sérica da digoxina para níveis tóxicos, esta

consequência resulta da inibição da bomba de efluxo e da glicoproteína-P. Os NNRTIs exercem efeitos mínimos sobre a glicoproteína-P, e por esta razão, não é requerida monitorização especial na coadministração da digoxina com esta classe farmacológica (Faragon & Kinney, 2017).

No que diz respeito aos IECAS, diuréticos, beta bloqueadores e ARA as suas interações já foram mencionadas anteriormente.

### **Distúrbios neurológicos e *HIV***

A presença do vírus no sistema nervoso central tem elevada relevância nestes doentes e é importante compreender as implicações desta doença a nível neurológico, pois o vírus do *HIV* é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica e destruir as células da glia presentes no cérebro, incluindo micróglia e astrócitos, que ao serem infetadas pelo vírus, causam impacto no funcionamento e viabilidade dos neurónios circundantes. Este comprometimento ocorre através de mecanismos que envolvem libertação de citocina pró-inflamatória, desregulação dos fatores neurotróficos, e impacto direto na produção de proteínas virais. Estes mecanismos contribuem para o desenvolvimento de distúrbios neurológicos (Campbell et al., 2017); (Vance et al., 2014).

Estima-se que a prevalência dos doentes infetados com *HIV* que desenvolvem um grau de perda cognitiva e progressão para demência seja de 50% (Blaylock & Wortmann, 2015).

Manter os níveis adequados de medicamentos no sistema nervoso central, sem causar efeitos neurotóxicos associados à medicação é o objetivo da ART nos doentes com distúrbios neurocognitivos associados ao *HIV*. Caso não se consiga manter os níveis adequados e estes sejam mais baixos do que deveriam, há um maior risco de danos causados pela replicação viral e ativação imunológica a decorrer, aumentando também o risco de resistências (Elbirt et al., 2015).

O uso de maraviroc tem demonstrado redução indireta nos níveis de toxicidade do sistema nervoso central, tendo o próprio fármaco efeitos limitados sobre o sistema nervoso central. Estudos relatam que algumas bactérias ligadas ao intestino podem promover o desenvolvimento de distúrbios neurológicos, o maraviroc acumula-se em altas concentrações no tecido linfático presente no intestino (GALT), sendo deste modo possível que a proteção do GALT associado ao maraviroc possa contribuir para o tratamento e prevenção dos distúrbios neurológicos (Elbirt et al., 2015).

Existe uma forte relação entre o uso de efavirenz e a ocorrência de efeitos adversos neuropsiquiátricos, sendo mais comuns no uso concomitante com efavirenz do que com qualquer outro antirretroviral, a confusão, ansiedade, depressão, insónia, tontura, agitação, pesadelos, alucinações, comportamentos psicóticos, paranoicos e maníacos são exemplos destes efeitos, estando relacionados com o aumento da concentração de efavirenz nos níveis plasmáticos. Outros antirretrovirais têm sido descritos como desencadeadores de efeitos adversos neuropsiquiátricos, como por exemplo, tem sido descrito o aparecimento destes efeitos no uso de zidovudina, tais como, alucinações auditivas, síndrome maníaco-depressivo e paranoia, no caso do abacavir os efeitos descritos são depressão com idealização suicida, ansiedade, pesadelos e alucinações auditivas, quando os doentes passam de um esquema terapêutico que não continha abacavir para um que o contém. Perturbações durante o sono têm sido associadas ao ritonavir e dores de cabeça, neuropatia, alucinações e psicose ao uso de nevirapina. Também no que diz respeito ao raltegravir existem casos de perturbações do sono e de atenção, ansiedade e depressão relacionados com a sua utilização (Dalwadi, Ozuna, Harvey, Viljoen, & Schetz, 2018).

### **Medicação para Ansiedade/Depressão e HIV**

Dado o estigma que existe sobre o *HIV*, os seus portadores são suscetíveis a stress, depressão e ansiedade, estas emoções ao longo do tempo levam à disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que resulta na exposição prolongada de cortisol, e tal como demonstram alguns estudos, esta exposição pode também levar ao comprometimento cognitivo (Vance et al., 2014).

A depressão, assim como a ansiedade, têm sido associada à falta de adesão à terapêutica por parte dos doentes. Para além deste facto, a maioria das classes mais recentes de antidepressivos são metabolizados pelo sistema do CYP450, podendo potenciar algumas interações com antirretrovirais (Goodlet, Zmarlicka, & Peckham, 2018).

A classe mais prescrita são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs), sendo todos eles substratos de isoenzimas CYP450, tendo a maioria propriedades inibitórias e criando potenciais interações dependendo dos fármacos e das isoenzimas envolvidas. O citalopram e o escitalopram são substratos das enzimas CYP2C19 E CYP3A4, e são ambos substratos e fracos inibidores da CYP2D6. Devido às

múltiplas vias enzimáticas em que estão envolvidos são esperadas interações pouco significativas. Com base nas razões citadas estes fármacos são os mais recomendados, especialmente quando coadministrados com IPs. (Goodlet et al., 2018)

A fluoxetina juntamente com o seu metabolito ativo inibe as CYP2D6, CYP2C9 E CYP3A4, a paroxetina e a setralina inibem as CYP2C9. Tanto a fluoxetina como a paroxetina e sertralina são metabolizadas pelas CYP, como citado anteriormente, apresentando por esta razão interações com ART, aumentando a concentração dos antirretrovirais para níveis tóxicos. Uma das principais interações é entre o ritonavir (IP) ou cobicistate ou NNRTIs e a fluoxetina, existindo um aumento das concentrações no caso dos IPs e cobicistate e diminuição no caso dos NNRTIs. Contudo um ajuste de dose não é recomendado. É também importante salientar que as concentrações dos antidepressivos também podem ser afetadas pelos antirretrovirais, em estudos foi comprovado que tanto a fluoxetina como o seu metabolito ativo foram significativamente reduzidos quando usados em combinação com nevirapina (NNRTI). Adicionalmente a combinação do ritonavir, duranavir e fosamprenavir com paroxetina e sertralina resultam na diminuição da concentração dos antidepressivos, a combinação do efavirenz com a sertralina surte o mesmo efeito. (Goodlet et al., 2018)

Fluvaxamina, substrato da CYP1A2 e CYP2D6, potencial inibidor das CYP1A2 e CYP2C19 e inibidor moderado das CYP2C9 e CYP3A4 interage com uma grande variedade de antirretrovirais. Em estudos foi demonstrado que a coadministração deste antidepressivo com nevirapina resulta na diminuição da clearance da nevirapina, foi também demonstrado que doentes com HIV e depressão tratada com fluvaxamina apresentavam efeitos adversos severos, tais como insónia, distúrbios gastrointestinais, anorexia, episódios de agressividade e comportamentos impulsivos. Devido aos fatores mencionados é então importante considerar um SNRI alternativo. (Goodlet et al., 2018)

Os inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (SNRIs) são na sua grande maioria substrato para as enzimas CYP, tendo como resultado a inibição destas enzimas desencadeando interações com os antirretrovirais (Goodlet et al., 2018).

As concentrações da trazodona, substrato da CYP3A4, podem ser afetadas por antirretrovirais que inibem fortemente esta isoenzima, como o ritonavir e o indinavir. Se utilizada, deve iniciar-se pela dose mais baixa e monitorizar (Goodlet et al., 2018).

A mirtazapina, substrato da CYP1A2, 3A4 e 2D6, deve ser utilizada a sua dose mínima efetiva quando coadministrada com IPs e efavirenz, apesar da sua relação com o uso concomitante de antirretrovirais não estar bem estabelecido, (Goodlet et al., 2018).

A dose da bupropiona, metabolizada pela CYP2B6, deve ser titulada se coadministrado com indutores desta CYP, como o ritonavir, lopinavir, nevirapina e efavirenz. Todos os IPs potenciados pelo ritonavir tem o potencial de diminuir as concentrações de bupropiona, o que pode ser desencadeado em apenas 3 dias após o início do tratamento (Goodlet et al., 2018).

Os antidepressivos tricíclicos (TCAs) são metabolizados pela CYP3A4 e 2D6, e devem ser monitorizados com precaução quando coadministrados com ritonavir, tendo como vantagem a possibilidade de monitorização da terapêutica que permite, em caso de suspeita de interação, averiguar se as concentrações estão aumentadas (Goodlet et al., 2018).

Os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) são geralmente utilizados em doentes que não respondem à terapêutica com SSRIs e TCAs, pelas suas diversas interações. Alguns especialistas não recomendam o uso concomitante desta classe com a zidovudina (ITRN) por apresentar como possível consequência a inibição da principal enzima responsável pelo catabolismo de catecolaminas no cérebro (Goodlet et al., 2018).

Relativamente às interações farmacocinéticas dos ansiolíticos, a Buspirona é metabolizada pela CYP3A4 e é necessária precaução na coadministração com ritonavir (inibidor da CYP3A4), requerendo por este motivo monitorização. Esta monitorização também se aplica ao cobicistate, pois também ele é um potente inibidor da CYP3A4 (Goodlet et al., 2018).

As interações das benzodiazepinas com a ART consistem no facto de tanto o midazolam, como o diazepam, o triazolam e o alprazolam serem metabolizados pela CYP3A4, no caso do midazolam e triazolam é necessária especial atenção no uso concomitante com ritonavir e cobicistate, para não aumentar a exposição do midazolam associado ao uso da ART. No diazepam deve ter-se em atenção o facto do metabolismo do diazepam resultar em muitos metabolitos ativos o que pode contribuir para o seu efeito, sendo necessário o mesmo cuidado que no caso do midazolam para ritonavir e cobicistate. No caso dos ITRNNs, indutores da atividade das CYP, é possível que exista perda da eficácia da benzodiazepina. Devem ser utilizadas benzodiazepinas alternativas que não sejam dependentes do metabolismo das CYP, como o lorazepam e o oxazepam (Goodlet et al., 2018).

### **DPOC/Asma e *HIV***

Os pulmões são um órgão frequentemente afetado por infecções oportunistas na SIDA. Para além do cancro, as doenças pulmonares eram as mais comuns em indivíduos portadores do vírus. A introdução de profilaxia e da ART reduziu a incidência destas doenças (Maitre et al., 2018).

A prevalência da asma e da doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) está a aumentar na população infetada com *HIV*, deste modo é necessário ter em consideração as potenciais interações com a medicação concomitante, como por exemplo com os corticosteroides, os beta-agonistas e os antagonistas muscarínicos (Drummond & Kirk, 2016).

A DPOC afeta mais de 200 milhões de pessoas e é considerada a terceira causa de morte a nível global. A infeção pelo *HIV* aumenta o risco de DPOC, sendo mais prevalente, precoce e com maior progresso nestes doentes (North et al., 2017). A DPOC está associada ao *HIV* como consequência de infeções pulmonares recorrentes, como a tuberculose, inflamação pulmonar, maior incidência de fumadores, situação socioeconómica, doenças respiratórias na infância e exposição a ambientes industriais. Para além disto, alguns estudos sugerem que a DPOC é uma doença crónica que pode ser provocada pela ART, por esta provocar a obstrução das vias aéreas. Este mecanismo ainda não se encontra bem esclarecido, no entanto pode ser resultado dos efeitos diretos da ART, devido a um aumento da resposta inflamatória à restauração do sistema imunitário ou ao possível desenvolvimento de autoimunidade (Lalloo, Pillay, Mngqibisa, Abdool-Gaffar, & Ambaram, 2016).

O *HIV* tem sido reconhecido como um fator de risco para a DPOC e, apesar de pouco se saber sobre a associação entre a infeção por *HIV* e a exacerbação aguda da DPOC, estudos sugerem existir uma maior probabilidade nesta população (A. Lambert et al, 2015).

Estima-se que a asma afete cerca de 334 milhões de pessoas. Estudos epidemiológicos citam um risco aumentado de prevalência de asma em indivíduos afetados pelo vírus do *HIV* (Kirenga et al., 2018).

Os corticosteroides são metabolizados pela CYP3A4, deste modo os seus níveis são aumentados por IPs e potenciadores farmacocinéticos e diminuídos pela maioria dos ITRNNs, necessitando do apropriado ajuste de dose e devendo ser tida em conta a administração de alternativas, como a beclometasona, triamcinolona e flunisolida (Meaghan Kall et al, 2018); (Chary et al., 2017). O uso da budesonida em combinação

com IPs não é recomendado, a menos que os seus benefícios sejam superiores ao risco, pois esta combinação pode reduzir os níveis dos IPs e pode levar a um aumento da concentração de glucocorticoides, podendo originar síndrome de Crushing, assim como a prednisolona e a fluticasona, que também podem dar origem a insuficiência adrenal (Gleason et al., 2013). A dexametasona é um indutor da CYP3A4, reduzindo a disponibilidade dos antirretrovirais metabolizados pela CYP3A4 quando administrada de forma crónica. Assim sendo, para prevenir a falha terapêutica dos antirretrovirais, a dexametasona (utilizada de forma crónica) deve ser evitada nos doentes a fazer ITRNNs, IPs e elvitegravir/cobicistate (Meaghan Kall et al, 2018).

### **Perspetivas para o futuro e papel do farmacêutico**

Para corresponder às necessidades locais de cada região é mais provável que sejam necessários diferentes modelos de cuidados de saúde, baseados nos resultados clínicos, no custo-efetividade, na sustentabilidade e no bem-estar dos doentes (Meaghan Kall et al, 2018).

As equipas multidisciplinares envolvendo um farmacêutico perito em *HIV* e outros profissionais de saúde com conhecimento na terapêutica do *HIV* têm sido associadas a melhores resultados e, como tal diversas organizações têm publicado recomendações para a inclusão de farmacêuticos nos cuidados de doentes com *HIV*, que possam fornecer estimativas precisas da *clearance* renal e hepática e assegurar o doseamento apropriado com base nas alterações associadas ao envelhecimento. Quando não existe um conhecimento farmacocinético e/ou farmacodinâmico bem estabelecido sobre um determinado medicamento, que impossibilite o ajuste de dose ou conhecer as interações com medicamentos concomitantes é necessário desenvolver o mesmo sobre o metabolismo do fármaco, enzimas e sistemas de transporte (Chary et al., 2017).

Os farmacêuticos que trabalhem em setores comunitários e hospitalares devem estar envolvidos nas direções estabelecidas para facilitar a comunicação clara e atempada acerca dos problemas relacionados com a medicação, que vão de encontro à necessidade de cada doente, e dos serviços de saúde locais (Meaghan Kall et al, 2018).

Muitos avanços foram alcançados nos últimos anos no que diz respeito ao desenvolvimento de fármacos no *HIV*, havendo constante necessidade de aprofundar os conhecimentos inerentes ao seu uso, às reações adversas, contraindicações e interações. Na tabela seguinte, foi reunida a informação consistente com os dados obtidos nesta monografia, de modo a obter uma compilação das interações da ART com medicação associada às doenças crónicas mais prevalentes nos idosos.

**Tabela 4** - Tabela das principais interações medicamentosas entre a ART e comedicação para doenças concomitantes

	Classes/ Medicamentos	IPs	Interação/ajustes	ITRNNs	Interação/ajustes	Outras classes	Interação/ajustes
Dislipidémia	Estatinas	Quase todos	Concentração aumentada de estatinas, com potencial para rabdomiólise. <u>Lovastatina e sinvastatina</u> <u>contraindicadas.</u> <u>Ajustes de dose para atorvastatina,</u> <u>pravastatina,</u> <u>rosuvastatina</u>	Etravirina, delarvirdine, efavirenz e nevirapina	Possível diminuição da concentração de estatinas. <u>Ajuste da dose de acordo com o perfil lipídico e monitorização</u>	Cobicistate	<u>Lovastatina e sinvastatina</u> <u>contraindicadas</u>



Doenças Cardiovasculares	Digoxina	Quase todos	Aumento da concentração sérica da digoxina. <u>Reduzir a dose e monitorizar</u>	Quase todos	Efeitos mínimos na glicoproteína-P. Sem necessidade de monitorização especial	Cobiscistate	Sem interação
	Bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs)	Quase todos	Aumento dos níveis séricos desta classe, risco aumentado de hipotensão e bradicardia. <u>Reduzir a dose do BCC e monitorizar com ECG.</u>	Efavirenz, etravirina e nevirapina	Diminuição das concentrações séricas. <u>Aumento de dose do BCC.</u>	Cobicistate	Aumento dos níveis séricos desta classe. <u>Reduzir a dose do BCC e monitorizar.</u>
	Amiodarona	Quase todos	Aumento das concentrações séricas. <u>Contraindicado com o ritonavir como potenciador de IPs.</u>	—	—	Cobicistate	Risco aumentado de anomalias no ECG (prolongamento

							do intervalo QT) - contraindicado
	Betabloqueadores	Quase todos	Potencial bradicardia associada ao metoprolol e ao carvedilol. <u>Considerar a utilização de atenolol ou outro não metabolizado pela CYP.</u>	NNRTIs	Interações pouco significativas	_____	_____
	Antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAs)	Quase todos	Na sua grande maioria as interações são mínimas. Aumenta a concentração do losartan. <u>Reduzir dose e monitorizar.</u>	Quase todos	Na sua grande maioria as interações são mínimas. Diminui a concentração do losartan. <u>Ajustar dose e monitorizar.</u>	Cobicistate	Na sua grande. Maioria as interações são mínimas. Aumenta a concentração do losartan. <u>Reduzir dose e monitorizar.</u>

	Varfarina	Quase todos	Altera as concentrações da varfarina. <u>Monitorizar INE e ajustar dose. Usar tipranavir com precaução devido ao risco de hemorragia.</u>	Efavirenz, nevirapina e Etravirina	Altera as concentrações da varfarina. <u>Monitorizar INE e ajustar dose.</u>	Cobicistate	Altera as concentrações de varfarina de forma variável, <u>recomenda-se monitorização do INR para determinar a dose correcta.</u>
	Novos anticoagulantes orais (NOACs)	Quase todos	Aumento da concentração de NOACs, potencial risco de hemorragia; <u>deve ser considerado o uso de dabigatran e edoxabano por ser possível terem menos efeitos adversos.</u>	Nevirapina, efavirenz e etravirina	Redução das concentrações séricas de rivaroxaban e perda de eficácia.	Cobicistate	Aumento da concentração de NOACs, potencial risco de hemorragia; <u>deve ser considerado o uso de dabigatran e edoxabano por ser possível terem</u>

							<u>menos efeitos adversos.</u>
	Antiagregante plaquetário	Quase todos	Aumento da concentração sérica do com risco elevado de hemorragia. <u>Redução de dose e monitorização.</u>	Nevirapina, efavirenz e etravirina	Redução das concentrações séricas. <u>Aumento da dose de ticagrelor e monitorização.</u>	Cobicistate	Aumento da concentração sérica com risco elevado de hemorragia. <u>Redução de dose e monitorização.</u>
Antidepressivos/ansiolíticos	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (SSRIs)	Quase todos	Aumento/diminuição dos valores de alguns SSRIs e de IPs. <u>Pode ser necessária menor dose de SSRI, começar com menor dose e monitorizar o efeito; dar preferência ao escitalopram e citalopram.</u>	Efavirenz e nevirapina	Diminui concentração; nevirapina pode diminuir da fluoxetina e efavirenz da sertralina. <u>Dar preferência ao escitalopram e citalopram.</u>	Cobicistate	Aumento/diminuição dos valores de alguns SSRIs. <u>Pode ser necessária menor dose de SSRI, começar com menor dose e monitorizar o efeito.</u>

	Antidepressivos tricíclicos (TCAs)	Quase todos	<u>Usar com precaução com os IPs potenciados por ritonavir, monitorizar os efeitos adversos e considerar antidepressivo alternativo</u>	_____	_____	_____	_____
	Trazodona	Quase todos	Aumentam a concentração de trazodona. <u>Iniciar a terapêutica pela dose mais baixa e monitorizar.</u>	_____	_____	_____	_____
	Bupropiona	Principalmente potenciados pelo ritonavir	Diminuição da quantidade de bupropiona. <u>Titular a dose conforme resposta clínica.</u>	Efavirenz e nevirapina	Diminuição da concentração de bupropiona. <u>Titular a dose conforme resposta clínica.</u>	_____	_____

	Bupiriona	Quase todos	Pode aumentar a concentração de bupiriona. <u>Reduzir a dose e monitorizar.</u>	_____	_____	Cobicistate	Pode aumentar a concentração de bupiriona. <u>Reduzir a dose e monitorizar</u>
	Benzodiazepinas	Quase todos	Aumento da concentração das benzodiazepinas (alprazolam, diazepam e <u>triazolam</u> ). <u>Reduzir a dose e monitorizar. Especial atenção com midazolam e triazolam</u>	Efavirenz	Possível perda da eficácia da benzodiazepina. Uso de benzodiazepinas não metabolizadas pela CYP, como lorazepam e o oxazepam	Cobicistate	Aumenta concentração de benzodiazepinas; alprazolam, diazepam e <u>triazolam</u> . <u>Reduzir a dose e monitorizar. Especial atenção com midazolam e triazolam</u>
	Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)	_____	_____	_____	_____	ITRN	Não é recomendado quando

							coadministrado com zidovudina
Corticosteroides	Budesonida	Quase todos	Aumenta a concentração do glucocorticoide e diminui a concentração de IPs. <u>Usar com precaução,</u> <u>não coadministrar a</u> <u>não ser em caso de</u> <u>benefício superar o</u> <u>risco.</u> <u>Coadministração pode</u> <u>resultar em</u> <u>insuficiência adrenal e</u> <u>síndrome de Cushing.</u>	_____	_____	_____	_____
	Prednisolona e fluticasona	Quase todos	Aumenta a concentração de prednisolona e	_____	_____	_____	_____

			diminui a concentração de IPs. <u>Usar com precaução, administração pode resultar em insuficiência adrenal e síndrome de Cushing.</u>				
	Dexametasona	Quase todos	<u>Deve ser evitado o seu uso de forma crónica</u>	Quase todos	<u>Deve ser evitado o seu uso de forma crónica</u>	<u>elvitegravir /cobicistate</u>	<u>Deve ser evitado o seu uso de forma crónica</u>
Antidiabéticos orais	Metformina	Dolutegravir	Aumenta as concentrações séricas de metmorfina. Risco de acidose láctica. <u>Reduzir a dose e monitorizar</u>	—	—	ITRNs, estavudina	Aumenta as concentrações séricas de metmorfina. Risco de acidose láctica. <u>Reduzir a dose e monitorizar</u>



	Sulfonilureias	Quase todos	Aumento das concentrações séricas das sulfonilureias. <u>Reduzir a dose e monitorizar.</u>	Efavirenz e etravirina	Diminuição das concentrações séricas das sulfonilureias. <u>Aumentar a dose e monitorizar.</u>	Elvitegravir	Aumento das concentrações séricas das sulfonilureias. <u>Reduzir a dose e monitorizar.</u>
	Tiazolidinedionas (TZDs)	Quase todos	Aumento dos níveis séricos da pioglitazona. <u>Se possível ajuste de dose e monitorização.</u>	Quase todos	Diminuição das concentrações séricas da pioglitazona. <u>Se possível ajuste de dose e monitorização</u>	Cobicistate/ elvitegravir	Aumento dos níveis séricos da pioglitazona. <u>Se possível ajuste de dose e monitorização.</u>
	Inibidores da dipeptidil peptidase 4 (IDPP4)	Ritonavir	Aumento da concentração sérica. <u>Reduzir a dose e monitorizar.</u>	_____	_____	_____	_____



## IV – Conclusão

A população infetada com *HIV* continuará a envelhecer, deste modo o risco de comorbilidades tende a aumentar, existindo uma preocupação acrescida face às interações que resultam da coadministração de medicamentos utilizados para o tratamento das mesmas.

A escolha de um medicamento para um doente que se encontre a fazer ART requer muita atenção, tendo em conta os efeitos adversos, o estilo de vida, as comorbilidades, a medicação concomitante, as preferências do doente, as condições sociais e económicas dos mesmos e até o nível de literacia. Existem evidências da necessidade de resposta à monitorização e gestão cuidada nestes doentes em todas as patologias. Estes fatores podem ter um impacto negativo na adesão à ART e isto pode levar à perda de feitos já alcançados, nomeadamente a diminuição da esperança média de vida.

Apesar da associação entre a ART e o surgimento de outras comorbilidades, é importante ressaltar a importância da adesão à terapêutica, pois o seu uso é imprescindível para o controlo da doença no próprio doente e na população em geral, devendo apenas ser efetuada uma escolha cuidada da medicação tendo em conta cada caso.

Maioritariamente, os medicamentos antirretrovirais são metabolizados através de variados mecanismos das isoenzimas CYP, que tanto podem induzir ou inibir isoenzimas. Deve existir um balanço equilibrado entre o tratamento do *HIV* e o tratamento das patologias concomitantes, de modo a evitar os efeitos adversos e interações que diminuem a qualidade de vida nestes doentes.

Os esquemas que contenham IPs, ritonavir ou cobicistate e ITRNNs são os que provocam maior número de interações por, na sua grande maioria, serem metabolizados pela CYP450, sendo que alguns destes são utilizados como esquema preferencial no tratamento do *HIV*.

A escolha do esquema terapêutico mais adequado que não apresente interação com a medicação para outras doenças crónicas é o maior desafio na população idosa infetada com o vírus do *HIV* e as opções da ART para doentes muito polimedicados são limitadas.



## V – Bibliografia

- A. Lambert et al. (2015). HIV Infection is Associated with Increased Risk for Acute Exacerbation of COPD. *HHS Public Access*.  
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010270>.Hospital
- AIDSinfo: A Service of the U.S. Department of Health and Human Services. (2005). The HIV Life Cycle. *AIDS Info*, (May), 2005. Retrieved from <http://aidsinfo.nih.gov>
- AIDSinfo. (2018). The HIV Life Cycle. Retrieved August 20, 2008, from <https://aidsinfo.nih.gov/understanding-hiv-aids/fact-sheets/19/73/the-hiv-life-cycle>
- Avari, P., & Devendra, S. (2017). Human immunodeficiency virus and type 2 diabetes. *London Journal of Primary Care*, 9(3), 38–42. <https://doi.org/10.1080/17571472.2017.1302872>
- Balloca, F., D’Ascenzi, F., Gili, S., GrossoMarra, W., & Gaita, F. (2017). Cardiovascular disease in patients with HIVcardiovascular disease in HIV. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 35(1), 310–313. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.06.005>
- Benjamin, L., & Khoo, S. (2018). HIV infection and stroke. *Handbook of Clinical Neurology*, 152, 187–200. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63849-6.00015-3>
- Bhatti, A. B., Usman, M., & Kandi, V. (2016). Current Scenario of HIV/AIDS, Treatment Options, and Major Challenges with Compliance to Antiretroviral Therapy. *Cureus*, 8(3), 1–12. <https://doi.org/10.7759/cureus.515>
- Blaylock, J. M., & Wortmann, G. W. (2015). Care of the aging HIV patient. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 82(7), 445–455. <https://doi.org/10.3949/ccjm.82a.14094>
- Campbell, L. A., Richie, C. T., Zhang, Y., Heathward, E. J., Coke, L. M., Park, E. Y., & Harvey, B. K. (2017). In vitro modeling of HIV proviral activity in microglia. *FEBS Journal*, 284(23), 4096–4114. <https://doi.org/10.1111/febs.14293>
- Chary, A., Nguyen, N. N., Maiton, K., & Holodniy, M. (2017). A review of drug-drug interactions in older HIV-infected patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 10(12), 1329–1352. <https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1377610>
- Dalwadi, D. A., Ozuna, L., Harvey, B. H., Viljoen, M., & Schetz, J. A. (2018). Adverse Neuropsychiatric Events and Recreational Use of Efavirenz and Other HIV-1 Antiretroviral Drugs. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 684–711. <https://doi.org/10.1134/S2070048211050036>

- Direcção-Geral da Saúde. (2017). Norma nº029/2017: Abordagem terapêutica inicial da infeção por vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (VIH-1) no Adolescente e no Adulto., (029/2017), 1–23.
- Drummond, M. B., & Kirk, G. D. (2016). HIV-associated obstructive lung diseases: insights and implications for the clinician. *Asian Pacific Society of Respiriology*. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.02.014>.Lumbar
- Duncan, A. D., Goff, L. M., & Peters, B. S. (2018). Type 2 diabetes prevalence and its risk factors in HIV: A cross-sectional study. *PLoS ONE*, 13(3), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194199>
- Elbirt, D., Mahlab-guri, K., Bezalel-rosenberg, S., Bhsc, H. G., Attali, M., & Asher, I. (2015). HIV-Associated Neurocognitive Disorders ( HAND ), 17(January).
- Faragon, J. J., & Kinney, R. G. (2017). Topic 3. Drug Interactions with Antiretroviral Medications. Retrieved from <https://www.hiv.uw.edu/go/antiretroviral-therapy/drug-drug-interactions/core-concept/all>
- Gleason, L. J., Luque, A. E., & Shah, K. (2013). Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 749–763. <https://doi.org/10.2147/CIA.S37738>
- Gomes, F., Vasconcelos, P., & Pacheco, P. (2017). Abordagem Diagnóstica e Terapêutica da Diabetes Mellitus no Doente com Infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 12(1), 98–105.
- Goodlet, K. J., Zmarlicka, M. T., & Peckham, A. M. (2018). Drug–drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs. *CNS Spectrums*, 1–26. <https://doi.org/10.1017/S109285291800113X>
- Helena Barroso, António Meliço-Silvestre, N. T. (2014). *Microbiologia Médica - Volume 2*. (L. Lidel - edições técnicas, Ed.).
- Hernandez-Romieu, A. C., Garg, S., Rosenberg, E. S., Thompson-Paul, A. M., & Skarbinski, J. (2018). Is diabetes prevalence higher among HIV-infected individuals compared with the general population? Evidence from MMP and NHANES 2009-2010. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 5(1). <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2016-000304>
- Holtzman, C., Armon, C., Tedaldi, E., Chmiel, J. S., Buchacz, K., Wood, K., & Brooks, J. T. (2013). Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging hiv-

- infected population. *Journal of General Internal Medicine*, 28(10), 1302–1310. <https://doi.org/10.1007/s11606-013-2449-6>
- Hughes, C. A., Tseng, A., & Cooper, R. (2015). Managing drug interactions in HIV-infected adults with comorbid illness. *Cmaj*, 187(1), 36–43. <https://doi.org/10.1503/cmaj.131626>
- Kirchner, J. T. (2012). Clinical management considerations for dyslipidemia in HIV-infected individuals. *Postgraduate Medicine*, 124(1), 31–40. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.01.2515>
- Kirenga, B. J., Mugenyi, L., De Jong, C., Lucian Davis, J., Katagira, W., Van der Molen, T., ... Boezen, M. (2018). The impact of HIV on the prevalence of asthma in Uganda: a general population survey. *Respiratory Research*, 19(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0898-5>
- Kurmani, S., & Squire, I. (2017). Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Current Heart Failure Reports*, 14(5), 385–392. <https://doi.org/10.1007/s11897-017-0351-y>
- Lalloo, U. G., Pillay, S., Mngqibisa, R., Abdool-Gaffar, S., & Ambaram, A. (2016). HIV and COPD: a conspiracy of risk factors. *Respirology*, 21(7), 1166–1172. <https://doi.org/10.1111/resp.12806>
- Laurence, J., Elhadad, S., & Ahamed, J. (2018). HIV-associated cardiovascular disease: Importance of platelet activation and cardiac fibrosis in the setting of specific antiretroviral therapies. *Open Heart*, 5(2), 1–13. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2018-000823>
- Laurence L Brunton, Bruce A Chabner, B. C. K. (2012). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. (A. E. Ltda., Ed.) (12ª edição).
- Maitre, T., Cottenet, J., Beltramo, G., Georges, M., Blot, M., Piroth, L., ... Quantin, C. (2018). Increasing burden of noninfectious lung disease in persons living with HIV: a 7-year study using the French nationwide hospital administrative database. *European Respiratory Journal*, 52(3), 1800359. <https://doi.org/10.1183/13993003.00359-2018>
- Meaghan Kall et al. (2018). Optimising the health and wellbeing of older people living with HIV in the United Kingdom, (May 2017), 1–21.
- Melhuish, A., & Lewthwaite, P. (2018). Natural history of HIV and AIDS. *Medicine (United Kingdom)*, 46(6), 356–361. <https://doi.org/10.1016/j.mpmmed.2018.03.010>

- Mosepele, M., Molefe-Baikai, O. J., Grinspoon, S. K., & Triant, V. A. (2018). Benefits and Risks of Statin Therapy in the HIV-Infected Population. *Current Infectious Disease Reports*, 20(8), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0628-7>
- North, C. M., Allen, J. G., Okello, S., Sentongo, R., Kakuhikire, B., Ryan, E. T., ... Siedner, M. J. (2017). HIV Infection, Pulmonary Tuberculosis, and COPD in Rural Uganda: A Cross-Sectional Study. *Lung*, 196(1), 49–57. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0080-8>
- Noubissi, E. C., Katte, J., & Sobngwi, E. (2018). Diabetes and HIV.
- Pau, A. K., & George, J. M. (2014). Antiretroviral therapy: Current drugs. *Infectious Disease Clinics of North America*, 28(3), 371–402. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2014.06.001>
- Pham, P. A., & Flexner, C. (2011). Emerging antiretroviral drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 66(2), 235–239. <https://doi.org/10.1093/jac/dkq448>
- Prontuário Terapêutico. (n.d.). Antirretrovirais. Retrieved from <http://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>
- Reed, G. W., Rossi, J. E., & Cannon, C. P. (2016). Acute myocardial infarction. *The Lancet*, 389(10065), 197–210. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30677-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30677-8)
- Reust, C. E. (2011). Common adverse effects of antiretroviral therapy for HIV disease. *American Family Physician*, 83(12), 1443–1451. <https://doi.org/d8785> [pii]
- Roberts-Thomson, K. C., Lau, D. H., & Sanders, P. (2011). The diagnosis and management of ventricular arrhythmias. *Nature Reviews Cardiology*, 8(6), 311–321. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2011.15>
- S. Metkus, T., Brown, T. T., & S. Post, W. (2014). Cardiovascular Disease Associated with the Human Immunodeficiency Virus: An Update. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine*, 16(11), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s11936-014-0346-x>
- Samad, F., Harris, M., Puskas, C. M., Ye, M., Chia, J., Chacko, S., ... Guillemi, S. A. (2017). Incidence of diabetes mellitus and factors associated with its development in HIV-positive patients over the age of 50. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 5(1), e000457. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000457>
- Sharp, P. M., & Hahn, B. H. (2011). Origins of HIV and the AIDS Pandemic.
- Smith, J. M., & Flexner, C. (2017). The challenge of polypharmacy in an aging population and implications for future antiretroviral therapy development. *Aids*, 31(January), S173–



S184. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001401>

Stein, J. H. (2016). Cardiovascular Complications of HIV Infection. *Global HIV/AIDS Medicine*, 24(4), 279–286. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-2882-6.50030-7>

Vachiat, A., McCutcheon, K., Tsabedze, N., Zachariah, D., & Manga, P. (2017). HIV and Ischemic Heart Disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(1), 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.979>

Van Zoest, R. A., Van Den Born, B. J. H., & Reiss, P. (2017). Hypertension in people living with HIV. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 12(6), 513–522. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000406>

Vance, D. E., Fazeli, P. L., Dodson, J. E., Ackerman, M., Talley, M., & Appel, S. J. (2014). The Synergistic Effects of HIV, Diabetes, and Aging on Cognition: Implications for Practice and Research, 292–305. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000074>

Vasconcelos, C., & Oliveira, J. (2017). Recomendações portuguesas para o tratamento da infecção VIH, 1–102.

WHO. (2017). Global Health Observatory (GHO) Data, WHO/HIVAIDS, Geneva, Switzerland.

Winston, A., & Underwood, J. (2015). Emerging concepts on the use of antiretroviral therapy in older adults living with HIV infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 28(1), 17–22. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000117>